

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) N° de publication :
(A n'utiliser que pour les
commandes de reproduction).

2 471 968

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

N° 80 26269

(54) Ethers basiques, leur procédé de préparation et compositions pharmaceutiques les contenant.

(51) Classification internationale (Int. Cl.³). C 07 C 93/02; A 61 K 31/13; C 07 D 295/08.

(22) Date de dépôt..... 11 décembre 1980.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée : Hongrie, 14 décembre 1979, n° EE-2715.

(41) Date de la mise à la disposition du
public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 26 du 26-6-1981.

(71) Déposant : Société dite : EGYT GYOGYSZERVEGYEZETI GYAR, société régie par les lois en vigueur en Hongrie, résidant en Hongrie.

(72) Invention de : Zoltán Budai, László Magdányi, Aranka Lay née Kónya, Tibor Mezei, Katalin Grasser, Lujza Petőcz et Ibolya Kosóczy.

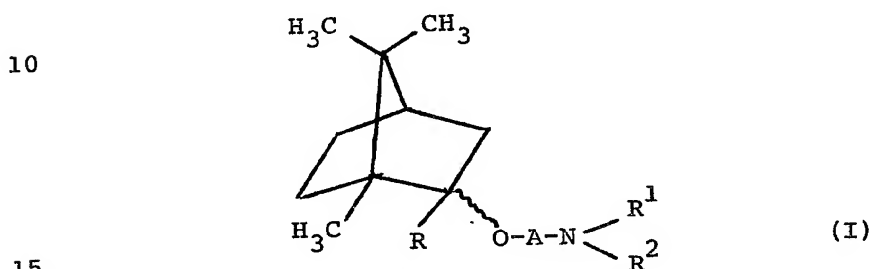
(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : Cabinet Orès,
6, av. de Messine, 75008 Paris.

1

La présente invention est relative à de nouveaux éthers basiques exerçant des effets thérapeutiques intéressants et à un procédé pour les préparer. La présente invention est également relative à des compositions pharmaceutiques contenant de tels composés.

La présente invention a pour objet des composés qui répondent à la formule générale I ci-après :



et leurs sels d'addition avec des acides, ainsi que leurs sels quaternaires acceptables du point de vue pharmaceutique,

dans laquelle :

- 20 R^1 et R^2 peuvent être identiques ou différents et représentent un groupe alkyle en C_1 à C_5 ou un groupe cycloalkyle en C_3 à C_6 , ou bien ils forment conjointement avec l'atome d'azote adjacent, un
- 25 noyau hétérocyclique contenant 4 à 7 atomes de carbone et éventuellement un autre hétéroatome par exemple un atome d'oxygène, de soufre ou d'azote, ce noyau pouvant éventuellement être substitué par un groupe alkyle en C_1 à C_3 , ou par un groupe benzyle ou phényle,
- 30 R représente un groupe phényle, phénylalkyle en C_1 à C_3 ou thiényl éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ou substituant(s) alcoxy en C_1 à C_3 ,
- 35 A représente une chaîne alkylène en C_2 à C_5 droite ou ramifiée, et

~~~~~ représente une liaison de valence de configuration  $\alpha$  ou  $\beta$ .

La présente invention comprend également tous les isomères stériques des composés de formule générale (I) et leurs mélanges.

Les composés de formule générale (I) comportent, en fonction de la définition des substituants, deux ou plusieurs centres d'asymétrie, si bien qu'ils existent sous forme d'un ou de plusieurs mélanges racémiques ou de deux ou plusieurs antipodes optiquement actifs. La présente invention englobe également les formes racémiques et optiquement actives des composés représentés par la formule générale (I).

L'expression "groupe alkyle en  $C_1$  à  $C_5$ " se rapporte à des groupes hydrocarbyles aliphatiques saturés à chaîne droite ou ramifiée, tels que les groupes méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle, n-butyle, isobutyle, etc... L'expression "groupe cycloalkyle en  $C_3$  à  $C_6$ " peut désigner un groupe cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle ou cyclohexyle. Le noyau hétérocyclique formé par  $R^1$ ,  $R^2$  et l'atome d'azote adjacent peut être un cycle pipéridine, pyrrolidine, morpholine, thiomorpholine, pipérazine, N-méthyl-pipérazine, N-phényl-pipérazine ou N-benzyl-pipérazine, etc...

L'expression "groupe phénylalkyle en  $C_1$  à  $C_3$ " peut désigner un groupe benzyle ou  $\beta$ -phényléthyle. L'expression "groupe alcoxy en  $C_1$  à  $C_3$ " se rapporte à des groupes alkyléther inférieur à chaîne droite ou ramifiée, tels que les radicaux méthoxy-, éthoxy-, n-propoxy-, isopropoxy-, etc.. L'expression "atome d'halogène" englobe les quatre atomes d'halogène, à savoir le fluor, le chlore, l'iode et le brome. L'expression "groupe alcényle en  $C_2$  à  $C_5$ " se rapporte à des groupes alcényle inférieurs à chaîne droite ou ramifiée, tels que des groupes éthylène, propylène, 2-méthyl-propylène, butylène,

2-méthyl-butylène, etc...

Des représentants préférés des nouveaux composés qui répondent à la formule générale (I), sont ceux dans lesquels :

- 5  $R^1$  et  $R^2$  représentent chacun un groupe méthyle ou éthyle,  
 $R$  représente un groupe phényle, benzyle ou alcoxyphényle où le groupe alcoxy est en  $C_1$  à  $C_3$ , et  
 10  $A$  représente un groupe éthylène, propylène ou 2-méthyl-propylène.

Parmi les nouveaux composés de formule générale (I), les suivants sont particulièrement préférés :

- 2-benzyl-2-(3'-diméthylamino-2'-méthyl-propoxy)-1,7,7-triméthylbicyclo[2,2,1]heptane,  
 15 2-benzyl-2-(3'-diéthylaminopropoxy)-1,7,7-triméthylbicyclo[2,2,1]heptane,  
 2-benzyl-2-(2'-diéthylaminoéthoxy)-1,7,7-triméthylbicyclo[2,2,1]heptane,  
 ainsi que leurs sels d'addition avec des acides, accepta-  
 20 bles du point de vue pharmaceutique.

Les représentants suivants des composés de formule générale (I) possèdent les activités pharmaceutiques les plus intéressantes :

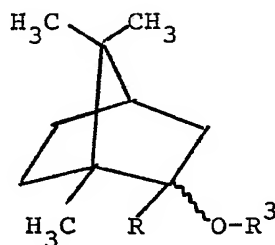
- 2-phényl-2-(3'-diméthylaminopropoxy)-1,7,7-triméthyl-  
 25 bicyclo[2,2,1]heptane,  
 2-phényl-2-(2'-diméthylaminoéthoxy)-1,7,7-triméthylbicyclo[2,2,1]heptane,  
 2-phényl-2-(3'-diéthylaminopropoxy)-1,7,7-triméthylbicyclo[2,2,1]heptane,  
 30 2-(p-méthoxy-phényl)-2-(3'-diméthylaminopropoxy)-1,7,7-triméthylbicyclo[2,2,1]heptane,  
 et leurs sels d'addition avec des acides, acceptables du point de vue pharmaceutique.

- Les sels d'addition avec des acides acceptables  
 35 du point de vue pharmaceutique des composés de formule

générale (I), peuvent être formés avec des acides organiques ou minéraux généralement utilisés dans ce but, par exemple les acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, phosphorique, acétique, lactique, propionique, méthane-  
 5 sulfonique, tartrique, maléique, fumarique, etc... Les sels quaternaires des composés de formule générale (I) peuvent être préparés avec des réactifs habituellement utilisés pour la quaternarisation, par exemple des halogénures d'alkyle inférieur, comme l'iodure ou le chlorure  
 10 de méthyle, des dialkylsulfates de dialkyle comme le sulfate de diéthyle, l'iodure de n-propyle, etc...

Selon une autre caractéristique de la présente invention, celle-ci a pour objet un procédé de préparation d'éthers basiques de formule générale (I) et de leurs  
 15 sels d'addition avec un acide, ainsi que de leurs sels quaternaires, acceptables du point de vue pharmaceutique, lequel consiste :

a) à faire réagir un composé de formule générale (II) ci-après :



(II)

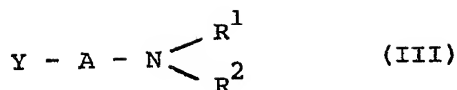
dans laquelle :

R est tel que défini plus haut, tandis que

R<sup>3</sup> représente un atome de métal alcalin ou alcalino-

30 terreux ou un groupe de formule générale X-Me, dans laquelle X est un atome d'halogène et Me un atome de métal alcalino-terreux,

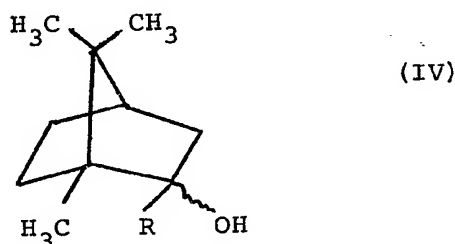
avec un composé de formule générale (III) ci-après :



dans laquelle :

Y représente un atome d'halogène et  
A, R<sup>1</sup> et R<sup>2</sup> sont tels que définis plus haut ; ou

5 b) à traiter un composé de formule générale (IV) ci-après :



10

dans laquelle :

R est tel que défini plus haut,

15 avec un agent capable d'introduire un groupe R<sup>3</sup> et à faire  
réagir le composé de formule générale (II) ainsi formé,  
dans lequel R et R<sup>3</sup> sont tels que définis plus haut,  
avec un composé de formule générale (III); ou

20 c) à faire réagir de la 1,7,7-triméthyl-bicyclo[2,2,1]-  
heptan-2-one avec un composé organométallique, à décom-  
poser le complexe ainsi obtenu et à faire réagir le com-  
posé de formule générale (IV) ainsi formé, dans lequel  
R est tel que défini plus haut,

25 avec une base capable d'introduire un groupe R<sup>3</sup>, puis  
à faire réagir le composé de formule générale (II) ainsi  
obtenu avec un composé de formule générale (III) et éven-  
tuellement, à convertir le composé de formule générale  
(I) ainsi obtenu en l'un de ses sels d'addition avec  
un acide ou l'un de ses sels quaternaires, acceptables  
30 du point de vue pharmaceutique.

La réaction des composés de formules générales  
(II) et (III) peut être réalisée dans un solvant orga-  
nique, tel que le benzène, le toluène, le xylène, le  
diméthylacétamide, le diméthylsulfoxyde, le diméthyl-  
35 formamide, le tétrahydrofurane ou leurs mélanges. La

réaction peut être effectuée dans une large gamme de températures, par exemple entre  $-10$  et  $200^{\circ}\text{C}$  et de préférence entre  $10$  et  $100^{\circ}\text{C}$ .

5 Les composés de formule générale (I) peuvent être isolés à partir du mélange réactionnel, selon des méthodes connues en elles-mêmes, par exemple par évaporation du mélange réactionnel, extraction par un solvant organique convenable, etc...

10 Les composés de formule générale (II) peuvent être préparés en faisant réagir un composé de formule générale (IV) avec un réactif apte à introduire un groupe  $\text{R}^3$ . Des métaux alcalins (par exemple le lithium ou le potassium) et des hydrures ou des amidures de ces métaux (par exemple l'hydruire de sodium ou de potassium, l'amidure de sodium ou de potassium etc...) sont utilisés de  
15 préférence dans ce but.

Les composés de formule générale (IV) peuvent être produits par réaction de la 1,7,7-triméthyl-bicyclo[2,2,1]-heptane-2-one de formule (V) avec un composé organo-  
20 métallique et décomposition du complexe ainsi obtenu. Comme composés organométalliques, on peut utiliser des composés sodiques ou lithiques ou bien des réactifs de Grignard. Le composé organométallique contient un radical organique correspondant au groupe  $\text{R}^3$ . La réaction  
25 peut être réalisée dans un solvant inerte, selon une méthode connue. Le milieu réactionnel peut être du diéthyl-éther, du tétrahydrofurane, du diisopropyléther, du benzène, de l'éther de pétrole etc... La température de réaction peut être choisie dans une large gamme de températures. La réaction est réalisée de préférence entre  
30  $10$  et  $100^{\circ}\text{C}$ .

Selon une méthode préférée de la présente invention, le composé de départ de formule générale (II) préparé par réaction d'un composé de formule générale  
35 (IV) avec un réactif capable d'introduire un groupe  $\text{R}^3$ ,

n'est pas isolé, mais le composé de formule générale (III) est ajouté au mélange réactionnel contenant le composé de formule générale (II).

Le produit de formule générale (V) est un produit disponible dans le commerce. Les composés de départ de formule générale (III) sont des produits connus.

Les sels d'addition avec des acides et les sels quaternaires des composés de formule générale (I) peuvent être préparés selon des méthodes connues en elles-mêmes. Pour préparer un sel d'addition avec un acide, on fait réagir une base de formule générale (I) avec une quantité molaire équivalente de l'acide correspondant respectif, au choix. Pour préparer un sel quaternaire, on fait réagir une base de formule générale (I) avec, au choix, une quantité molaire équivalente de l'agent de quaternarisation correspondant respectif, au choix, dans un solvant organique.

Les antipodes optiquement actifs de formule générale (I) peuvent être préparés en partant de matières premières optiquement actives ou par dédoublement du composé racémique respectif, selon une méthode connue en elle-même. Dans ce but, on fait réagir un composé racémique de formule générale (I) avec un acide optiquement actif, tel que l'acide tartrique, l'acide O,O-dibenzoyl-tartrique, l'acide O,O-di-p-toluènetartrique ou l'acide campho-sulfonique ; on sépare la paire de sels diastéréomères ainsi obtenue en effectuant une cristallisation fractionnée, puis on libère l'isomère optiquement actif de ce sel, en faisant réagir celui-ci avec une base dans des conditions modérées. La cristallisation fractionnée peut être réalisée dans un solvant convenable, par exemple le méthanol, l'eau, etc...

Selon les études effectuées par la Demanderesse, les composés de formule générale (I) s'avèrent être biologiquement actifs dans plusieurs tests et présenter en



particulier des effets tranquillisants, antiparkinsoniens, analgésiques et antiépileptiques. Parmi ces effets biologiques, les plus importants sont les suivants : les effets anti-convulsifs, d'inhibition de la motilité, de renforcement de l'anesthésie induite par l'hexobarbital et les effets analgésiques qui, dans le cas de certains composés, sont complétés par de faibles effets anti-sérotonine, antiinflammatoires et inhibiteurs du tractus gastro-intestinal.

L'effet analgésique exercé par les nouveaux composés conformes à la présente invention, a été déterminé selon la méthode de Wirth et alia [W. Wirth, R. Gösswald, K. Hörlein, Kl. H. Risse, H. Kreiskott, Arch. Int. Pharmacodyn. 115, 1 (1958)]. 0,4 ml d'acide acétique à 0,5 % ont été administrés par voie intrapéritonéale à des souris blanches, et on a dénombré les réactions caractéristiques de "contorsions" au bout de 5 minutes. Les composés à tester ont été administrés par voie orale une heure avant l'administration de l'acide acétique. L'activité observée est exprimée en pourcentage de l'inhibition par référence avec les données déterminées sur le groupe témoin. Les résultats sont réunis dans le Tableau I ci-après. La toxicité déterminée chez des souris blanches des deux sexes pesant 18 à 24 g et appartenant à la souche CFLP, est également indiquée. L'administration a été effectuée avec une dose orale de 20 ml/kg. Après traitement, les animaux ont été maintenus en observation pendant quatre jours. Les données de toxicité ( $DL_{50}$  en mg/kg) ont été déterminées par la méthode graphique de Litchfield-Wilcoxon [J.T. Litchfield, E.W. Wilcoxon, J. Pharmacol. Exp. Therap. 96, 99 (1949)].

TABLEAU I

| Composé<br>N° de l'exemple | DL <sub>50</sub><br>mg/kg           | effet analgésique      |                           |      |
|----------------------------|-------------------------------------|------------------------|---------------------------|------|
|                            |                                     | DE <sub>50</sub> mg/kg | Indice thérapeu-<br>tique |      |
| 5                          |                                     |                        |                           |      |
|                            | 1                                   | 1600                   | 120                       | 13,3 |
|                            | 2                                   | 1700                   | 85                        | 20,0 |
|                            | 3                                   | 1250                   | 120                       | 10,4 |
|                            | 4                                   | 2000                   | 200                       | 10,0 |
| 10                         | 5                                   | 2000                   | 100                       | 20,0 |
|                            | 6                                   | 2000                   | 50                        | 40,0 |
|                            | 7                                   | 1200                   | 70                        | 17,1 |
|                            | 8                                   | 850                    | 45                        | 18,9 |
|                            | 11                                  | 1500                   | 75                        | 20,0 |
| 15                         | 12                                  | 2000                   | 100                       | 20,0 |
|                            | 13                                  | 2000                   | 200                       | 10,0 |
|                            | 14                                  | 1000                   | 50                        | 20,0 |
|                            | 15                                  | 900                    | 23                        | 39,0 |
|                            | 16                                  | 700                    | 70                        | 10,0 |
| 20                         | 17                                  | 980                    | 50                        | 19,6 |
|                            | 18                                  | 1400                   | 140                       | 10,0 |
|                            | 19                                  | 1000                   | 120                       | 8,3  |
|                            | 22                                  | 1000                   | 72                        | 13,8 |
|                            | Paracétamole                        | 510                    | 180                       | 2,8  |
| 25                         | [N-(4-Hydroxyphényl)-<br>acétamide] |                        |                           |      |

$$\text{Indice thérapeutique} = \frac{\text{DL}_{50}}{\text{DE}_{50}}$$

- 30 L'effet antiépileptique a été étudié chez des souris blanches, après administration par voie orale. L'inhibition de l'électrochoc maximal (MES) a été déterminée par la méthode de Swinyard et alia [Swinyard et Alia, J. Pharmacol. Exp. Ther. 106, 319-330 (1952)].
- 35 Des souris blanches pesant 20 à 25 g ont été soumises à un choc

- électrique à l'aide d'électrodes cornéennes (paramètres : 50 Hz, 45 mA, 0,4 sec). L'inhibition totale de la convulsion de l'extenseur tonique est considérée comme étant le critère de l'effet anticonvulsif. La substance à tester est administrée par voie orale une heure avant l'électrochoc. L'inhibition de la convulsion induite par le pentétrazole est déterminée chez la souris blanche, par la méthode modifiée de Banziger et Hane [R. Banziger, L.D. Hane, Arch. Int. Pharmacodyn. 167, 245-249 (1967)].
- Les résultats obtenus sont réunis dans le Tableau II, dans lequel "I. Th" signifie "indice thérapeutique".

TABLEAU II

| Composé<br>N° de l'exemple                                              | MES                    |        | Inhibition des convulsions induites par le pentatétrazole |        |
|-------------------------------------------------------------------------|------------------------|--------|-----------------------------------------------------------|--------|
|                                                                         | DE <sub>50</sub> mg/kg | I. Th. | DE <sub>50</sub> mg/kg                                    | I. Th. |
| 1                                                                       | 130                    | 12,3   | -                                                         | -      |
| 2                                                                       | 120                    | 14,2   | 88                                                        | 19,3   |
| 5                                                                       | 380                    | 5,3    | 140                                                       | 14,3   |
| 6                                                                       | 120                    | 16,7   | 54                                                        | 37,0   |
| 7                                                                       | 56                     | 21,4   | 66                                                        | 18,2   |
| 8                                                                       | 30                     | 28,3   | 20                                                        | 42,5   |
| 12                                                                      | 72                     | 27,7   | 110                                                       | 18,2   |
| 13                                                                      | 140                    | 14,3   | 140                                                       | 14,3   |
| 16                                                                      | 30                     | 23,3   | 60                                                        | 11,7   |
| 17                                                                      | -                      | -      | 60                                                        | 16,3   |
| 22                                                                      | -                      | -      | 96                                                        | 10,4   |
| Triméthadione<br>(3,5,5-Triméthyl-<br>2,4-oxazolidinedione)<br>(Ptimal) | 4,90                   | 4,3    | 400                                                       | 5,3    |

- L'inhibition de la létalité déterminée par la nicotine, a été évaluée sur des souris blanches selon la méthode de Stone [C.A. Stone, K.L. Mecklenburg,

M.L. Torchiana, Arch. Int. Pharmacodyn. 117, 419 (1958)7.  
 Une heure après l'administration orale de la substance  
 à tester, on a injecté 1,4 mg/kg de nicotine et on a  
 enregistré le nombre d'animaux qui souffraient de convul-  
 5 sions ou qui sont morts. Les résultats sont rassemblés  
 dans le Tableau (III) ci-après :

TABLEAU III

|    | Composé<br>N° de l'exemple                                                            | DE <sub>50</sub><br>mg/kg | Indice thérapeutique |
|----|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|----------------------|
| 10 | 1                                                                                     | 38                        | 42,1                 |
|    | 2                                                                                     | 20                        | 85,0                 |
|    | 7                                                                                     | 25                        | 48,0                 |
|    | 8                                                                                     | 11                        | 77,3                 |
| 15 | 15                                                                                    | 30                        | 30,0                 |
|    | 17                                                                                    | 50                        | 19,6                 |
|    | Trihexyphénidyle<br>(α-cyclohexyl-α-<br>phényl-1-pipéridine-<br>propanol)<br>(Artane) | 40                        | 9,13                 |
| 20 |                                                                                       |                           |                      |

L'effet inhibiteur de l'activité d'orientation  
 (inhibition de la motilité) a été étudié chez la souris  
 25 blanche dans un appareil de Dews utilisé avec 8 canaux,  
 selon la méthode de Borsy [J. Borsy, E. Csányi, I. Lázár,  
 Arc. Int. Pharmacodyn. 124, 1-2 (1960)7. Après un pré-  
 traitement de 30 minutes par voie orale, le nombre d'in-  
 terruptions de lumière dues aux mouvements de groupes  
 30 comprenant 3-3 souris, a été enregistré. L'observation  
 a duré 30 minutes. L'effet des composés exercé sur la  
 durée de la narcose induite par l'hexobarbital a été éva-  
 lué selon la méthode de Kaergaard [N.C. Kaergaard,  
 M.P. Magnussen, E. Kampmann, H.H. Frey, Arc. Int.  
 35 Pharmacodyn. 2, 170 (1967)7. Des groupes d'animaux

12

comprenant 6-6 souris ont été traités. On a administré 20 ml/kg d'une solution de chlorure de sodium à 0,9 % aux animaux du groupe témoin, puis on leur a injecté 40 mg/kg d'hexobarbital par voie intraveineuse. On considère que

- 5 les animaux du groupe traité présentent une réaction positive, lorsqu'ils manifestent une période de sommeil qui est au moins 2,5 fois plus longue que la période de sommeil du groupe témoin. Les résultats sont rassemblés dans le Tableau IV ci-après :

10 TABLEAU IV

|    | Composé<br>N° de<br>l'exemple                          | Inhibition de la<br>motilité |       | Renforcement de la<br>narcose |       |
|----|--------------------------------------------------------|------------------------------|-------|-------------------------------|-------|
|    |                                                        | DE <sub>50</sub> mg/kg       | I.Th. | DE <sub>50</sub> mg/kg        | I.Th. |
| 15 | 1                                                      | 110                          | 14,5  | 90                            | 17,7  |
|    | 2                                                      | -                            | -     | 15                            | 113,3 |
|    | 7                                                      | 90                           | 13,3  | -                             | -     |
|    | 3                                                      | -                            | -     | 120                           | 10,4  |
| 20 | 5                                                      | 190                          | 10,5  | 120                           | 16,7  |
|    | 6                                                      | 100                          | 20,0  | 80                            | 25,0  |
|    | 8                                                      | 60                           | 14,2  | 60                            | 14,2  |
|    | 11                                                     | 130                          | 11,5  | 130                           | 11,5  |
|    | 12                                                     | -                            | -     | 200                           | 10,0  |
| 25 | 13                                                     | 170                          | 11,8  | -                             | -     |
|    | 14                                                     | 38                           | 26,3  | 64                            | 15,6  |
|    | 15                                                     | -                            | -     | 40                            | 22,5  |
|    | 16                                                     | -                            | -     | 20                            | 35,0  |
|    | 19                                                     | -                            | -     | 50                            | 20,0  |
| 30 | 22                                                     | 100                          | 10,0  | 80                            | 12,5  |
|    | Méprobamate<br>(2-méthyl-2-propyl-<br>1,3-propanediol) | 270                          | 4,1   | 250                           | 4,4   |

- 35 Les composés de formule générale (I) et leurs sels quaternaires et d'addition avec des acides acceptables du point de vue thérapeutique, peuvent être

formulés à l'aide d'additifs et/ou de supports et/ou d'adjuvants généralement utilisés en pharmacie, selon des techniques standard.

Selon une autre caractéristique de la présente invention, celle-ci a pour objet les compositions pharmaceutiques ci-dessus, qui peuvent être présentées sous forme solide (par exemple en comprimés, capsules, comprimés enrobés, etc...) ou liquide (par exemple en solutions, suspensions, émulsions, etc...). Ces compositions pharmaceutiques peuvent être administrées par voie orale (par exemple les comprimés enrobés ou non, les capsules, les solutions, etc...), par voie rectale (par exemple les suppositoires) ou parentérale (par exemple, en injections).

On peut choisir comme supports ceux qui sont généralement utilisés en pharmacie (par exemple l'amidon, le stéarate de magnésium, le carbonate de calcium, la polyvinylpyrrolidone, la gélatine, le lactose, le glucose, l'eau, etc...). Les compositions peuvent également contenir des additifs appropriés (par exemple des agents émulsifiants, des agents de désaggrégation, de mise en suspension, des tampons, etc...).

La dose orale quotidienne des composés de formule générale (I) représente environ 0,25 à 75 mg. Ces valeurs n'ont cependant qu'un caractère indicatif et les doses réellement administrées dépendent des circonstances du cas considéré et de l'ordonnance du médecin ; elles peuvent se situer au-delà ou en-deça de ces valeurs indicatives.

Outre les dispositions qui précèdent, l'invention comprend encore d'autres dispositions qui ressortiront de la description qui va suivre.

L'invention sera mieux comprise à l'aide du complément de description qui va suivre, qui se réfère à des exemples de mise en oeuvre du procédé objet de la présente invention.

Il doit être bien entendu, toutefois, que ces exemples de mise en oeuvre sont donnés uniquement à titre d'illustration de l'objet de l'invention, dont ils ne constituent en aucune manière une limitation.

5 EXEMPLE 1

Préparation du (+)- 2-benzyl-2-/(3'-diméthylaminopropoxy)-1,7,7-triméthyl-bicyclo[2,2,1] heptane.

Une suspension de 3,9 g (0,1 mole) d'amidon de sodium dans 100 ml de benzène anhydre est chauffée jusqu'à  
10 ébullition et on lui ajoute goutte-à-goutte, sous agitation constante, une solution de 24,4 g (0,1 mole) de (+)-2-benzyl-1,7,7-triméthyl-bicyclo(2,2,1)-heptan-2-ol dans 100 ml de benzène anhydre. Lorsque l'addition de cette solution est achevée, on continue l'ébullition jusqu'à ce qu'il ne se  
15 forme plus de gaz ammoniac et, tout en poursuivant l'agitation, on ajoute une solution de 13,4 g (0,11 mole) de 1-diméthylamino-3-chloropropane dans 20 ml de benzène anhydre. Après avoir poursuivi l'ébullition du mélange pendant 6 heures supplémentaires, on le refroidit à 30°C, on le lave  
20 à trois reprises avec chaque fois une portion de 40 ml d'eau et on l'extraie à l'aide d'une solution de 15 g (0,1 mole) d'acide tartrique dans 50 ml d'eau ou par 0,11 mole d'acide chlorhydrique aqueux dilué. La solution aqueuse refroidie à 0-5°C est alcalinisée à pH 10 à l'aide d'hydroxyde d'ammonium  
25 concentré. La base séparée sous forme d'huile est extraite par du dichloréthane. Après avoir chassé le solvant par distillation, on fractionne le résidu sous vide.

Rendement : 30,2 g (92 %) d'une huile jaune pâle ;

P.E. = 140-146°C/26,7 Pa.

30 Préparation du fumarate acide

On ajoute 16,5 g (0,05 mole) de la base ci-dessus, dissoute dans 20 ml d'acétone, à une solution de 5,8 g (0,05 mole) d'acide fumarique dans 60 ml d'eau chaude. Par refroidissement du mélange réactionnel, on sépare les  
35 cristaux qui se déposent, par filtration et on les sèche. Rendement : 20,5 g (92 %) ; P.F. : 103-104°C.

$$K \left( \frac{\text{octanol}}{\text{eau}} \right) = 6,4 = \text{coefficient de partage}$$

Analyse pour  $C_{26}H_{39}NO_5$  (445,606) :

|   |         |               |            |            |
|---|---------|---------------|------------|------------|
| 5 | Calculé | : C : 70,08 % | H : 8,82 % | N : 3,14 % |
|   | Trouvé  | : C : 69,04 % | H : 9,02 % | N : 3,09 % |

Préparation du chlorhydrate :

Une solution de 3,3 g (0,01 mole) de la base ci-dessus dans 25 ml d'acétate d'éthyle anhydre, est acidifiée à pH 5 à l'aide d'acétate d'éthyle saturé d'acide chlorhydrique. Les cristaux qui se déposent sont séparés par filtration et séchés.

Rendement : 3,5 g (95 %) ; P.F. : 146-148°C

Analyse pour  $C_{22}H_{36}ClNO$  (365,99) :

|    |         |               |            |           |            |
|----|---------|---------------|------------|-----------|------------|
| 15 | Calculé | : C : 72,19 % | H : 9,90 % | Cl : 9,69 | N : 3,83 % |
|    | Trouvé  | : C : 72,01 % | H : 9,78 % | Cl : 9,67 | N : 3,80 % |

Préparation du citrate :

Une solution de 3,8 g (0,02 mole) d'acide citrique dans 30 ml d'éthanol est ajoutée à une solution de 6,6 g (0,02 mole) de la base ci-dessus dans 10 ml d'acétone. Le sel qui se dépose est séparé par filtration et séché.

Rendement : 9,59 g (89 %) ; P.F. : 131-133°C

Analyse pour  $C_{28}H_{45}NO_2$  (539,68) :

|    |         |               |            |            |
|----|---------|---------------|------------|------------|
|    | Calculé | : C : 62,31 % | H : 8,40 % | N : 2,60 % |
| 25 | Trouvé  | : C : 62,13 % | H : 8,27 % | N : 2,68 % |

Préparation du tartrate :

Une solution de 3,0 g (0,02 mole) d'acide tartrique dans 30 ml d'éthanol est ajoutée à une solution de 6,6 g (0,02 mole) de la base ci-dessus dans 10 ml d'acétone. Le sel qui se dépose est séparé par filtration et séché.

Rendement : 8,82 g (92 %) ; P.F. : 92-94°C

Analyse pour  $C_{26}H_{41}NO_7$  (479,62) :

|  |         |               |            |            |
|--|---------|---------------|------------|------------|
|  | Calculé | : C : 65,11 % | H : 8,62 % | N : 2,92 % |
|  | Trouvé  | : C : 65,37 % | H : 8,73 % | N : 2,87 % |

35 Préparation de l'iodométhylate :

Une solution de 2,82 g (0,02 mole) d'iodure de



méthyle dans 50 ml d'acétone est ajoutée à une solution de 6,6 g (0,02 mole) de la base ci-dessus dans 50 ml d'acétone, puis on laisse reposer le mélange réactionnel toute une nuit à la température ambiante. Le sel qui se dépose est

5 séparé par filtration et séché.

Rendement : 8,3 g (88 %) ; P.F. : 187-189°C avec décomposi-  
tion.

Analyse pour  $C_{23}H_{38}INO$  ( 471,48 ) :

Calculé : C : 58,59 % H : 8,12 % I : 26,92 % N : 2,97 %

10 Trouvé : C : 58,68 % H : 8,24 % I : 27,05 % N : 2,93 %

#### EXEMPLE 2

Préparation du (±)-2-benzyl-2-/(3'-diméthylamino-2'-méthyl-  
propoxy)-1,7,7-triméthyl-bicyclo[2,2,1] heptane

Une solution de 24,4 g ( 0,1 mole) de (±)-2-benzyl-  
15 1,7,7-triméthyl-bicyclo[2,2,1] heptan-2-ol dans 100 ml de  
toluène anhydre est ajoutée goutte-à-goutte sous agita-  
tion, à une suspension de 2,4 g (0,1 mole) d'hydru-  
re de sodium dans 100 ml de toluène anhydre. Le mélange réaction-  
nel est maintenu à 130°C pendant 2 heures, puis une solution  
20 de 16,5 g (0,11 mole) de 1-diméthylamino-3-chloro-2-méthyl-  
propane dans 20 ml de toluène anhydre, est ajoutée et on  
laisse reposer le mélange à 130°C pendant 8 heures supplé-  
mentaires. Le mélange est refroidi et secoué avec une solu-  
tion de 16,5 g (0,11 mole) d'acide tartrique dans 80 ml  
25 d'eau. La phase aqueuse est rendue alcaline ( à pH 10) à  
l'aide d'hydroxyde d'ammonium concentré à 0-5°C et elle  
est extraite par du dichloréthane. La phase organique est  
séparée, séchée sur du sulfate de magnésium anhydre et  
éaporée. La base résiduelle peut être utilisée pour former  
30 un sel sans distillation intermédiaire.

Rendement : 31 g (90 %)

Fumarate acide : P.F. : 140-146°C

Analyse pour  $C_{27}H_{41}NO_5$  (459,633) :

Calculé : C : 70,55 % H : 8,99 % N : 3,04 %

35 Trouvé : C : 71,02 % H : 8,90 % N : 3,01 %

EXEMPLE 3

Préparation du (±)-2-benzyl-2-/(2'-diisopropylaminoéthoxy)-1,7,7-triméthyl-bicyclo/(2,2,1) heptane

- On procède selon la méthode décrite dans l'Exemple 1, en partant de 3,9 g (0,1 mole) d'amidure de sodium, de 24,4 g (0,1 mole) de (±)-2-benzyl-1,7,7-triméthyl-bicyclo(2,2,1) heptan-2-ol et de 18,0 g (0,11 mole) de 1-diisopropylamino-2-chloréthane.
- Rendement : 30 g (80,7 %) d'une huile jaune pâle
- P.E. : 190-191°C /133,3 Pa
- Fumarate acide : P.F. : 128-130°C

$$K \left( \frac{\text{octanol}}{\text{eau}} \right) = 1,15$$

- 15 Analyse pour  $C_{29}H_{45}NO_5$  (487,687) :
- |         |               |            |            |
|---------|---------------|------------|------------|
| Calculé | : C : 71,42 % | H : 9,3 %  | N : 2,87 % |
| Trouvé  | : C : 71,9 %  | H : 9,33 % | N : 2,89 % |

EXEMPLE 4

Préparation du (±)-2-benzyl-2-/(1'-(4"-benzylpipérazinyl)-propoxy)-1,7,7-triméthyl-bicyclo/(2,2,1) heptane

- On procède selon la méthode décrite à l'Exemple 2, en partant de 3,9 g (0,1 mole) d'amidure de sodium, de 24,4 g (0,1 mole) de (±)-2-benzyl-1,7,7-triméthyl-bicyclo/(2,2,1)heptan-2-ol et de 27,8 g (0,11 mole) de 1-benzyl-4-/(3'-chloro-propyl)-pipérazine.
- Rendement : 38 g (82,6 %) d'une huile jaune visqueuse.
- Fumarate acide : P.F. : 207-209,55°C
- Analyse pour  $C_{39}H_{52}N_2O_9$  (692,861) :
- |           |               |            |            |
|-----------|---------------|------------|------------|
| Calculé   | : C : 67,6 %  | H : 7,57 % | N : 4,03 % |
| 30 Trouvé | : C : 67,25 % | H : 7,68 % | N : 4,04 % |

EXEMPLE 5

Préparation du (±)-2-benzyl-2-/(3'-diisopropylaminopropoxy)-1,7,7-triméthyl-bicyclo/(2,2,1)heptane

- En partant de 2,4 g (0,1 mole) d'hydrure de sodium, de 24,4 g (0,1 mole) de (±)-2-benzyl-1,7,7-triméthyl-bicyclo/(2,2,1)heptan-2-ol et de 19,55 g (0,11 mole) de

1-diisopropylamino-3-chloro-propane, on procède selon la méthode décrite dans l'Exemple 2.

Rendement : 36,05 g (93,5 %)

Fumarate acide : P.F. : 93-95°C

5 Analyse pour  $C_{30}H_{47}NO_5$  (501,714) :

Calculé : C : 71,82 %      H : 9,44 %      N : 2,79 %

Trouvé : C : 71,50 %      H : 9,61 %      N : 2,69 %

#### EXEMPLE 6

Préparation du  $(\pm)$ -2-benzyl-2- $\bar{3}$ '-diéthylaminopropoxy-7-

10 1,7,7-triméthyl-bicyclo/ $\bar{2},2,\bar{1}$  heptane

A partir de 2,4 g (0,1 mole) d'hydrure de sodium, de 24,4 g (0,1 mole) de  $(\pm)$ -2-benzyl-1,7,7-triméthyl-bicyclo- $\bar{2},2,\bar{1}$  heptan-2-ol et de 16,46 g (0,11 mole) de 1-diéthylamino-3-chloro-propane, on procède selon la

15 méthode qui est décrite dans l'Exemple 2.

Rendement : 33 g (92,4%)

Fumarate acide : P.F. : 123,5-125,5°C

Analyse pour :  $C_{28}H_{43}NO_5$  (473,66) :

Calculé : C : 71,00 %      H : 9,15 %      N : 2,96 %

20 Trouvé : C : 71,40 %      H : 9,06 %      N : 2,98 %

#### EXEMPLE 7

Préparation du D-(-)-2-benzyl-2- $\bar{3}$ '-diméthylaminopropoxy-7-  
1,7,7-triméthyl-bicyclo/ $\bar{2},2,\bar{1}$  heptane

25 A partir de 3,9 g (0,1 mole) d'amidure de sodium, de 24,4 g (0,1 mole) de D-(+)-2-benzyl-1,7,7-triméthyl-bicyclo- $\bar{2},2,\bar{1}$  heptan-2-ol ( $\bar{\alpha}_D^{20} = +13,72^\circ$ ; c = 2, éthanol), et de 13,4 g (0,11 mole) de 1-diméthylamino-3-chloro-propane, on procède selon la méthode qui est décrite dans l'Exemple 1.

30 Rendement : 30,87 g (93,7 %) d'une huile jaune pâle

P.E. : 180-186°C/133,3 Pa.

$\bar{\alpha}_D^{20} = 2,175^\circ$  (c=2; éthanol)

Fumarate acide : P.F. : 144-146°C

$$K \left( \frac{\text{octanol}}{\text{eau}} \right) = 5,57$$

35

$$\bar{\alpha}_D^{20} = -1,66^\circ \text{ (c=2; éthanol)}$$

Analyse pour  $C_{26}H_{39}NO_5$  (445,606) :

Calculé : C : 70,08 %      H : 8,82 %      N : 3,14 %

Trouvé : C : 70,48 %      H : 8,89 %      N : 3,10 %

#### EXEMPLE 8

- 5 Préparation du D-(+)-2-benzyl-2-/ $\bar{2}$ '-diéthylaminoéthoxy/-1,7,7-triméthyl-bicyclo/ $\bar{2}$ ,2,1/ heptane

A partir de 3,9 g (0,1 mole) d'amidure de sodium, de 24,4 g (0,1 mole) de D-(+)-2-benzyl-1,7,7-triméthyl-bicyclo-/ $\bar{2}$ ,2,1/heptan-2-ol et de 14,9 g (0,11 mole) de 10 1-diéthylamino-2-chloro-éthane, on procède selon la méthode qui est décrite dans l'Exemple 1.

Rendement : 29,9 g (87 %) d'une huile jaune pâle

P.E. : 157-163°C /53,3 Pa

$\alpha_D^{20} = +3,48^\circ\text{C}$  (c=2; éthanol)

- 15 Fumarate acide : P.F. 126,5-130,5°C

$\alpha_D^{20} = +2,6^\circ\text{C}$  (c=2, éthanol)

Analyse pour  $C_{27}H_{41}NO_5$  (459,633) :

Calculé : C : 70,55 %      H : 8,99 %      N : 3,05 %

Trouvé : C : 70,74 %      H : 9,12 %      N : 3,09 %

- 20 EXEMPLE 9

Préparation de (±)-2-benzyl-2-/ $\bar{3}$ '-morpholino-propoxy/-1,7,7-triméthyl-bicyclo/ $\bar{2}$ ,2,1/heptane.

A partir de 24,4 g (0,1 mole) de (±)-2-benzyl-1,7,7-triméthyl-bicyclo/ $\bar{2}$ ,2,1/heptan-2-ol et de 18,0 g (0,11 mole) 25 de 1-chloro-3-morpholino-propane, on procède selon la méthode décrite dans l'Exemple 2.

Rendement : 30,57 g (82,3 %)

Fumarate acide : P.F. : 76-78°C

Analyse pour :  $C_{28}H_{41}NO_6$  (487,62) :

- 30 Calculé : C : 68,96 %      H : 8,48 %      N : 2,87 %

Trouvé : C : 68,26 %      H : 8,4 %      N : 2,84 %

#### EXEMPLE 10

Préparation du (±)-2-/ $\bar{3}$ '-diméthylaminopropoxy/-2-/ $\bar{4}$ "-méthoxyphényl/-1,7,7-triméthyl-bicyclo/ $\bar{2}$ ,2,1/heptane

- 35 A partir de 3,9 g (0,1 mole) d'amidure de sodium, de 26,0 g (0,1 mole) de (±)-2-/ $\bar{4}$ '-méthoxyphényl/-1,7,7-

triméthyl-bicyclo[2,2,1]heptan-2-ol et de 13,4 g (0,11 mole) de 1-diméthylamino-3-chloro-propane, on procède selon la méthode décrite dans l'Exemple 2.

Rendement : 26,8 g (77,5 %)

- 5 Fumarate acide : P.F. : 148-149°C

Analyse pour  $C_{26}H_{39}NO_6$  (461,606) :

Calculé : C : 67,65 %      H : 8,52 %      N : 3,03 %

Trouvé : C : 67,6 %      H : 8,48 %      N : 3,00 %

#### EXEMPLE 11

- 10 Préparation du (±)-2-/[p-chloro-benzyl]-2-/[3'-diméthylamino-propoxy]-1,7,7-triméthyl-bicyclo[2,2,1]heptane

A partir de 3,9 g (0,1 mole) d'amidure de sodium, de 27,9 g (0,1 mole) de (±)-2-/[p-chloro-benzyl]-1,7,7-triméthyl-bicyclo[2,2,1]heptan-2-ol et de 14,4 g (0,11 mole)

- 15 de 1-diméthylamino-3-chloro-propane, on procède selon la méthode décrite dans l'Exemple 1.

Rendement : 32,5 g (89,3 %) d'une huile visqueuse jaune pâle

P.E. : 171-173°C/46,7 Pa

Fumarate acide : P.F. : 145-146°C

- 20  $K \left( \frac{\text{octanol}}{\text{eau}} \right) = 3,64$

Analyse pour  $C_{26}H_{38}ClNO_5$  (480,06) :

Calculé : C : 65,05 %      H : 7,98 %      Cl : 7,39 %      N : 2,91 %

Trouvé : C : 64,9 %      H : 8,04 %      Cl : 7,24 %      N : 2,83 %

#### EXEMPLE 12

- 25 Préparation du (±)-2-/[p-chloro-benzyl]-2-/[2'-diméthylamino-éthoxy]-1,7,7-triméthyl-bicyclo[2,2,1]heptane

A partir de 3,9 g (0,1 mole) d'amidure de sodium, de 27,9 g (0,1 mole) de (±)-2-/[p-chloro-benzyl]-1,7,7-triméthyl-bicyclo[2,2,1]heptan-2-ol et de 14,9 g (0,11 mole)

- 30 de 1-diéthylamino-2-chloro-éthane, on procède selon la méthode décrite dans l'Exemple 1.

Rendement : 35,4 g (93,7 %) d'une huile jaune pâle visqueuse ;

P.E. : 162-167°C/26,7 Pa.

Fumarate acide : P.F. : 110-112°C

- 35  $K \left( \frac{\text{octanol}}{\text{eau}} \right) = 5,64$

Analyse pour :  $C_{27}H_{40}ClNO_5$  (494,08) :

Calculé : C : 65,65 % H : 8,16 % Cl : 7,17 % N : 2,83 %

Trouvé : C : 65,12 % H : 8,31 % Cl : 7,08 % N : 2,77 %

#### EXEMPLE 13

- 5 Préparation du (+)-2-/(3'-diméthylamino-2'-méthyl)-propoxy/-  
2-/p-chloro-phényl/-1,7,7-triméthyl-bicyclo/2,2,1/heptane

A partir de 3,9 g (0,1 mole) d'amidure de sodium,  
 de 26,5 g (0,1 mole) de (+)-2-/p-chloro-phényl/-1,7,7-  
 triméthyl-bicyclo/2,2,1/heptan-1-ol et de 16,5 g (0,11 mole)  
 10 de 1-diméthylamino-2-méthyl-3-chloro-propane, on procède selon  
 la méthode qui est décrite dans l'Exemple 1.

Rendement : 32,3 g (88,7 %) d'une huile jaune pâle.

P.E. : 154-158°C/26,7 Pa

Fumarate acide : P.F. : 159,5-162,5°C

- 15  $K\left(\frac{\text{octanol}}{\text{eau}}\right) = 2,47$

Analyse pour  $C_{26}H_{38}ClNO_5$  (480,06) :

Calculé : C : 65,05 % H : 7,98 % Cl : 7,38 % N : 2,91 %

Trouvé : C : 65,30 % H : 8,15 % Cl : 7,38 % N : 3,03 %

#### EXEMPLE 14

- 20 Préparation du (±)-2-/(3'-diméthylaminopropoxy/-2-phényl-  
1,7,7-triméthyl-bicyclo/2,2,1/heptane

A partir de 3,6 g (0,1 mole) d'amidure de sodium,  
 de 23,04 g (0,1 mole) de (±)-2-phényl-1,7,7-triméthyl-  
 bicyclo/2,2,1/heptan-2-ol et de 13,4 g (0,11 mole) de  
 25 1-diméthylamino-3-chloro-propane, on procède selon la  
 méthode qui est décrite dans l'Exemple 1.

Rendement : 28,6 g (90,64 %) d'une huile jaune pâle ;

P.E. : 157-160°C / 160 Pa

Fumarate acide : P.F. : 169,5-171,5°C

- 30 Analyse pour :  $C_{25}H_{37}NO_5$  (431,58) :

Calculé : C : 69,58 % H : 8,64 % N : 3,24 %

Trouvé : C : 69,65 % H : 8,36 % N : 3,18 %

#### EXEMPLE 15

- 35 Préparation du (±)-2-/(2'-diméthylaminoéthoxy/-2-  
phényl-1,7,7-triméthyl-bicyclo/2,2,1/heptane

3,9 g (0,1 g atom) de potassium métallique sont

ajoutés à 100 ml de xylène anhydre ; on fait ensuite réagir ce mélange avec 23,04 g (0,1 mole) de (±)-2-phényl-1,7,7-triméthyl-bicyclo- $\overline{2},2,\overline{1}$ heptan-2-ol sous agitation vigoureuse. Lorsque la formation d'hydrogène gazeux cesse, on introduit une solution de 10,3 g (0,11 mole) de 1-diméthylamino-2-chloréthane dans 30 ml de xylène anhydre tout en poursuivant l'agitation. Le mélange réactionnel est maintenu à 100 °C pendant 6 heures, puis lavé à trois reprises avec des portions de 50 ml d'eau chaque fois, puis extrait par une solution de 15 g (0,1 mole) d'acide tartrique dans 80 ml d'eau ou par 0,11 mole d'acide chlorhydrique aqueux dilué. La phase aqueuse est alcalinisée à pH 10 à l'aide d'une solution aqueuse d'hydroxyde de potassium à 20 %, tout en refroidissant à 0-5°C. La base séparée sous forme d'huile est extraite par de l'éther. Après avoir chassé le solvant par distillation, le résidu résultant est soit purifié par distillation fractionnée sous vide, soit utilisé pour la formation d'un sel sans autre purification.

Rendement : 25,2 g (83,6 %) d'une huile jaune pâle ;

20 P.E. : 131-135°C/ 26,7 Pa

Fumarate acide : P.F. 180-182°C

Analyse pour  $C_{24}H_{35}NO_5$  (417,55) :

Calculé : C : 69,03 %      H : 8,45 %      N : 3,35 %

Trouvé : C : 69,05 %      H : 8,59 %      N : 3,44 %

## 25 EXEMPLE 16

Préparation du (±)-2- $\overline{3}$ -diéthylaminopropoxy $\overline{7}$ -2-phényl-1,7,7-triméthyl-bicyclo $\overline{2},2,\overline{1}$ heptane

A partir de 3,9 g (0,1 mole) d'amidure de sodium, de 23,04 g (0,1 mole) de (±)-2-phényl-1,7,7-triméthyl-bicyclo $\overline{2},2,\overline{1}$ heptan-2-ol et de 16,46 g (0,11 mole) de 1-diéthylamino-3-chloro-propane, on procède selon la méthode qui est décrite dans l'Exemple 1.

Rendement : 23,5 g (68,4%)

Fumarate acide : P.F. : 160-163°C

Analyse pour :  $C_{27}H_{41}NO_5$  (459,63) :

Calculé : C : 70,55 % H : 8,99 % N : 3,05 %

Trouvé : C : 70,58 % H : 8,95 % N : 3,05 %

#### EXEMPLE 17

- 5 Préparation du  $(\pm)$ -2- $\bar{2}'$ -diéthylaminoéthoxy $\bar{7}$ -2- $\bar{2}''$ -thiényl $\bar{7}$ -1,7,7-triméthyl-bicyclo $\bar{2},2,1$ heptane

A partir de 3,9 g (0,1 mole) d'amidure de sodium, de 23,6 g (0,1 mole) de  $(\pm)$ -2- $\bar{2}'$ -thiényl $\bar{7}$ -1,7,7-triméthyl-bicyclo $\bar{2},2,1$ heptan-2-ol et de 14,9 g (0,11 mole) de 1-

- 10 diéthylamino-2-chloro-éthane, on procède selon la méthode qui est décrite dans l'Exemple 2.

Rendement : 27,4 g (81,7 %)

Fumarate acide : P.F. 132,5-135,5°C

- 15  $K \cdot \left( \frac{\text{octanol}}{\text{eau}} \right) = 1,19$

Analyse pour  $C_{24}H_{37}NO_5S$  (451,61) :

Calculé : C : 63,83 % H : 8,25 % N : 3,10 % S : 7,10 %

Trouvé : C : 64,10 % H : 8,27 % N : 3,15 % S : 7,05 %

#### EXEMPLE 18

- 20 Préparation du  $(\pm)$ -2- $\bar{3}'$ -diméthylaminopropoxy $\bar{7}$ -2- $\bar{2}''$ -thiényl $\bar{7}$ -1,7,7-triméthyl-bicyclo $\bar{2},2,1$ heptane

A partir de 3,9 g (0,1 mole) d'amidure de sodium, de 23,6 g (0,1 mole) de  $(\pm)$ -2- $\bar{2}'$ -thiényl $\bar{7}$ -1,7,7-triméthyl-bicyclo $\bar{2},2,1$ heptan-2-ol et de 13,4 g (0,11 mole) de

- 25 1-diméthylamino-3-chloro-propane, on procède selon la méthode qui est décrite dans l'Exemple 2.

Rendement : 30,7 g (95,6 %)

Fumarate acide : P.F. : 147-149°C

- 30  $K \left( \frac{\text{octanol}}{\text{eau}} \right) = 1,12$

Analyse pour  $C_{23}H_{35}NO_5S$  (437,61) :

Calculé : C : 63,13 % H : 8,06 % N : 3,20 % S : 7,32 %

Trouvé : C : 63,45 % H : 8,20 % N : 3,14 % S : 7,36 %



EXEMPLE 19

Préparation du  $(\pm)$ -2- $\bar{3}$ '-diéthylaminopropoxy-2- $\bar{2}$ "-thiényl-1,7,7-triméthyl-bicyclo $\bar{2},2,1$ heptane

A partir de 3,9 g (0,1 mole) d'amidure de sodium, de 23,6 g (0,1 mole) de  $(\pm)$ -2- $\bar{2}$ '-thiényl-1,7,7-triméthyl-bicyclo $\bar{2},2,1$ heptan-2-ol et de 16,46 g (0,11 mole) de 1-diéthylamino-3-chloro-propane, on procède selon la méthode qui est décrite dans l'Exemple 2.

Rendement : 32,4 g (96,6 %)

10 Fumarate acide : P.F. : 113-115°C

Analyse pour  $C_{25}H_{33}NO_5S$  (465,66) :

Calculé : C : 64,48 % H : 8,44 % N : 3,01 % S : 6,88 %

Trouvé : C : 64,25 % H : 8,64 % N : 3,04 % S : 6,80 %

EXEMPLE 20

15 Préparation du  $(\pm)$ -2-diméthylaminoéthoxy-2-phényl-1,7,7-triméthyl-bicyclo $\bar{2},2,1$ heptane

Dans un flacon équipé d'un agitateur et rempli d'azote, on pèse 60 ml d'éther anhydre et 3,3 g de lithium métallique découpé en petits fragments. Après avoir démarré l'agitation, on ajoute 1 à 2 ml d'une quantité de 31,3 g (0,2 mole) de bromobenzène. Le reste du bromobenzène est dilué par 60 ml d'éther anhydre et ajouté au mélange réactionnel de telle manière qu'il continue à bouillir. Lorsque tout le bromobenzène a été ajouté, on poursuit l'ébullition pendant une heure, puis on refroidit le système à la température ambiante et on sépare l'excès de lithium par filtration. On fait ensuite réagir la solution avec une solution de 27,4 g (0,18 mole) de  $(\pm)$ -1,7,7-triméthyl-bicyclo $\bar{2},2,1$ heptane dans 50 ml d'éther anhydre, sous agitation, et on poursuit l'ébullition pendant deux heures. On ajoute alors une solution de 18,54 g (0,198 mole) de 1-diméthylamino-2-chloréthane dans 20 ml d'éther anhydre. La réaction est terminée après un chauffage à reflux pendant quelques heures. Le mélange est refroidi jusqu'à la température ambiante et lavé à plusieurs reprises avec de l'eau jusqu'à neutralité. On introduit alors une solution de 20,88 g (0,18 mole)

d'acide fumarique dans 200 ml d'eau et le mélange est soumis à agitation pendant deux heures. Les cristaux sont séparés par filtration et séchés.

Rendement : 68,9 g (91,7 %) de fumarate acide de (±)-2-

5 diméthylaminoéthoxy-2-phényl-1,7,7-triméthyl-bicyclo[2,2,1]heptane

P.F. : 180-182°C

Analyse pour  $C_{24}H_{35}NO_5$  (417,55) :

Calculé : C : 69,03 % H : 8,45 % N : 3,35 %

10 Trouvé : C : 68,93 % H : 8,40 % N : 3,27 %

#### EXEMPLE 21

Préparation du (±)-2-benzyl-2- $\bar{3}$ '-(N-cyclohexyl-N-méthyl)-amino-propoxy $\bar{7}$ -1,7,7-triméthyl-bicyclo[2,2,1]heptane.

A partir de 2,4 g (0,1 mole) d'hydrure de sodium,  
15 de 24,4 g (0,1 mole) de (±)-2-benzyl-1,7,7-triméthyl-bicyclo[2,2,1]heptan-2-ol, 41,5 g (0,11 mole) de 1- $\bar{N}$ -cyclohexyl-N-méthyl $\bar{1}$ amino-3-chloropropane, de 140 ml de toluène anhydre et de 64 ml de diméthylformamide, on réalise la réaction à 80 °C selon la méthode qui est décrite dans l'Exemple 2.

Rendement : 37,56 g (94,7 %).

Fumarate acide : P.F. : 186°C (décomposition)

Analyse pour  $C_{31}H_{47}NO_5$  (513,73) :

Calculé : C : 72,48 % H : 9,22 % N : 2,73 %

25 Trouvé : C : 72,50 % H : 9,31 % N : 2,70 %

#### EXEMPLE 22

Préparation du (±)-2- $\bar{p}$ -méthoxyphényl $\bar{7}$ -2- $\bar{3}$ '-diméthylamino-propoxy $\bar{7}$ -1,7,7-triméthyl-bicyclo[2,2,1]heptane

a) On ajoute 4,8 g (0,2 atome-g) de magnésium métallique  
30 granulé à une solution de 37,4 g (0,2 mole) de 4-bromo-anisole. On fait réagir le réactif de Grignard ainsi obtenu avec une solution de 30 g (0,2 mole) de (±)-1,7,7-triméthyl-bicyclo[2,2,1]heptan-2-one dans 20 ml d'éther anhydre. Après chauffage à reflux pendant quelques heures,  
35 le réactif de Grignard est décomposé par une solution de 24 g de chlorure d'ammonium dans 80 ml d'eau glacée. La

phase étherée est séparée, séchée sur du sulfate de magnésium et débarrassée de tout solvant sous vide. Le résidu de l'évaporation est purifié par distillation fractionnée sous vide.

- 5 Rendement : 43,9 g (84,4 %) d'une huile visqueuse incolore.  
P.E. : 155-165°C/ 173 Pa.

- b) A partir d'une suspension à 50 % de 7,8 g (0,1 mole) d'amidure de sodium dans du benzène, de 26,03 g (0,1 mole) de  $(\pm)$ -2- $\left[\bar{p}$ -méthoxyphényl $\bar{7}$ -1,7,7-triméthyl-bicyclo $\left[\bar{2},2,\bar{1}\right]$ heptan-2-ol et de 13,4 g (0,11 mole) de 1-diméthylamino-3-chloropropane, on procède selon la méthode qui est décrite dans l'Exemple 1.

Rendement : 29,7 g (85,96 %) d'une huile visqueuse jaune pâle.

- 15 Fumarate acide : P.F. 149-151°C

Analyse pour  $C_{26}H_{39}NO_6$  (461,6) :

Calculé : C : 67,65 % H : 8,52 % N : 3,03 %

Trouvé : C : 68,01 % H : 8,61 % N : 3,11 %

#### EXEMPLE 23

- 20 Comprimés contenant 25 mg de fumarate acide de  $(\pm)$ -2-benzyl-2- $\left[\bar{3}'$ -diéthylamino-propoxy $\bar{7}$ -1,7,7-triméthyl-bicyclo $\left[\bar{2},2,\bar{1}\right]$ heptane

La composition d'un comprimé est la suivante :

|    |                       |               |
|----|-----------------------|---------------|
|    | Constituant actif     | 25,0 mg       |
| 25 | Amidon de maïs        | 97,0 mg       |
|    | Polyvinylpyrrolidone  | 175,0 mg      |
|    | Stéarate de magnésium | <u>3,0 mg</u> |
|    |                       | 300,0 mg      |

- 30 Un mélange du constituant actif et de l'amidon de maïs est humecté de polyvinylpyrrolidone aqueuse à 10-15 %, puis granulé et séché à 40-45°C. Après un séchage répété, le granulé est mélangé au stéarate de magnésium et mis sous forme de comprimés pesant 300 mg.

EXEMPLE 24

Dragées contenant 25 mg de fumarate acide de  $(\pm)$ -2-benzyl-2- $\beta$ -(diméthylamino)-2'-méthyl-propoxy-1,7,7-triméthyl-bicyclo[2,2,1]-heptane

5 La composition d'un noyau de dragée est la suivante :

|    |                       |               |
|----|-----------------------|---------------|
|    | Constituant actif     | 25,0 mg       |
|    | Amidon de maïs        | 245,0 mg      |
|    | Gélatine              | 8,0 mg        |
|    | Talc                  | 18,0 mg       |
| 10 | Stéarate de magnésium | <u>4,0 mg</u> |
|    |                       | 300,0 mg      |

Un mélange du constituant actif et de l'amidon de maïs est humecté d'une solution aqueuse de gélatine à 10 %, puis granulé par passage à travers un tamis et séché à 40-45°C. Le produit granulé sec est à nouveau tamisé, homogénéisé avec le talc et le stéarate de magnésium, puis comprimé en noyaux de dragées pesant 300 mg chacun.

EXEMPLE 25

20 Dragées contenant 50 mg de fumarate acide de D-(+)-2-benzyl-2- $\beta$ -(diéthylaminoéthoxy)-1,7,7-triméthyl-bicyclo[2,2,1]-heptane

La composition d'un noyau de dragée est la suivante :

|    |                       |               |
|----|-----------------------|---------------|
|    | Constituant actif     | 50,0 mg       |
| 25 | Lactose               | 97,0 mg       |
|    | Polyvinylpyrrolidone  | 2,0 mg        |
|    | Stéarate de magnésium | <u>1,0 mg</u> |
|    |                       | 150,0 mg      |

30 Le granulat est préparé selon la méthode décrite ci-dessus. Le poids d'un noyau de dragée est de 150 mg. Ces noyaux de dragée sont revêtus d'une façon connue en elle-même, d'une couche de sucre et de talc. La dragée finie est colorée à l'aide d'un pigment alimentaire non-toxique convenable et polie à la cire d'abeille.

---

EXEMPLE 26Capsules de gélatine contenant 25 mg d'ingrédient actif

La composition d'une capsule de gélatine est la suivante :

|   |                       |               |
|---|-----------------------|---------------|
| 5 | Constituant actif     | 25,0 mg       |
|   | Amidon de maïs        | 265,0 mg      |
|   | "Aérosil"             | 6,0 mg        |
|   | Stéarate de magnésium | <u>4,0 mg</u> |
|   |                       | 300,0 mg      |

- 10 Les composants sont homogénéisés et introduits dans des capsules de gélatine de taille appropriée.

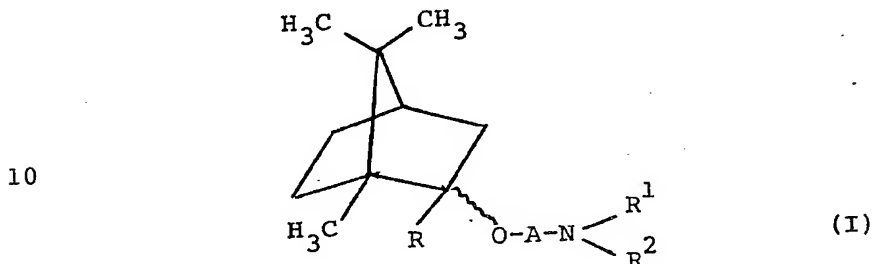
EXEMPLE 27Solution injectable contenant 25 mg de substance active

- 15 Une ampoule renferme 25,0 mg de l'ingrédient dans 5 ml d'eau bidistillée.

- 20 Ainsi que cela ressort de ce qui précède, l'invention ne se limite nullement à ceux de ses modes de mise en oeuvre, de réalisation et d'application qui viennent d'être décrits de façon plus explicite ; elle en embrasse, au contraire, toutes les variantes qui peuvent venir à l'esprit du technicien en la matière, sans s'écarter du cadre, ni de la portée, de la présente invention.

REVENDICATIONS

1. Ether basique ou l'un de ses sels d'addition avec un acide ou l'un de ses sels quaternaires, acceptables du point de vue pharmaceutique, caractérisé en ce qu'il
- 5 répond à la formule générale I ci-après :



dans laquelle :

- 15  $R^1$  et  $R^2$  peuvent être identiques ou différents et représentent un groupe alkyle en  $C_1$  à  $C_5$  ou un groupe cycloalkyle en  $C_3$  à  $C_6$ , ou bien ils forment conjointement avec l'atome d'azote adjacent, un noyau hétérocyclique contenant 4 à 7 atomes de carbone et
- 20 éventuellement un autre hétéroatome tel qu'un atome d'oxygène, de soufre ou d'azote, ce noyau pouvant éventuellement être substitué par un groupe alkyle en  $C_1$  à  $C_3$ , un groupe benzyle ou phényle,
- 25  $R$  représente un groupe phényle, phényl-alkyle en  $C_1$  à  $C_3$ , ou un groupe thiényl éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ou substituant(s) alcoxy- en  $C_1$  à  $C_3$ ,
- 30  $A$  représente une chaîne alkylène droite ou ramifiée en  $C_2$  à  $C_5$  et
- ~~~~~ représente une liaison de valence de configuration  $\alpha$  ou  $\beta$ .

2. Composé selon la Revendication 1, caractérisé en

ce que :

- $R^1$  et  $R^2$  représentent chacun un groupe éthyle ou méthyle,
- 35  $R$  représente un groupe phényle, benzyle ou alcoxy ( $C_1$  à  $C_3$ )-phényle éventuellement substitué par un

groupe alcoxy en  $C_1$  à  $C_3$ , et

A est un groupe éthylène, propylène ou 2-méthylpropylène.

3. Composé selon la Revendication 1, caractérisé en ce qu'il s'agit du 2-benzyl-2- $\bar{\zeta}3'$ -diméthylamino-2'-méthylpropoxy $\bar{\zeta}1,7,7$ -triméthyl-bicyclo $\bar{\zeta}2,2,1$ heptane et de ses sels d'addition avec des acides acceptables du point de vue pharmaceutique.

4. Composé selon la Revendication 1, caractérisé en ce qu'il s'agit du 2-benzyl-2- $\bar{\zeta}3$ -diéthylaminopropoxy $\bar{\zeta}1,7,7$ -triméthyl-bicyclo $\bar{\zeta}2,2,1$ heptane et de ses sels d'addition avec des acides acceptables du point de vue pharmaceutique.

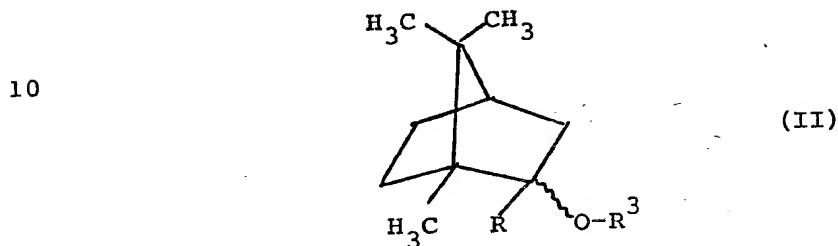
5. Composé selon la Revendication 1, caractérisé en ce qu'il s'agit du 2-benzyl-2- $\bar{\zeta}2'$ -diéthylaminoéthoxy $\bar{\zeta}1,7,7$ -triméthyl-bicyclo $\bar{\zeta}2,2,1$ heptane et de ses sels d'addition avec des acides acceptables du point de vue pharmaceutique.

6. Composés selon la Revendication 1, caractérisés en ce qu'il s'agit du 2-phényl-2- $\bar{\zeta}3'$ -diméthylaminopropoxy $\bar{\zeta}1,7,7$ -triméthyl-bicyclo $\bar{\zeta}2,2,1$ heptane, du 2-phényl-2- $\bar{\zeta}2'$ -diméthylaminoéthoxy $\bar{\zeta}1,7,7$ -triméthyl-bicyclo $\bar{\zeta}2,2,1$ heptane, du 2-phényl-2- $\bar{\zeta}3$ -diéthylaminopropoxy $\bar{\zeta}1,7,7$ -triméthyl-bicyclo $\bar{\zeta}2,2,1$ heptane, et du 2- $\bar{\zeta}p$ -méthoxyphényl $\bar{\zeta}2$ - $\bar{\zeta}3'$ -diméthylaminopropoxy $\bar{\zeta}1,7,7$ -triméthyl-bicyclo $\bar{\zeta}2,2,1$ heptane, ainsi que de leurs sels d'addition avec des acides acceptables du point de vue pharmaceutique.

7. Composition pharmaceutique présentant en particulier des effets tranquillisants, analgésiques, anti-parkinsoniens et antiépileptiques, caractérisée en ce qu'elle contient en tant qu'agent actif un composé de formule générale I ou l'un de ses sels d'addition avec un acide acceptables du point de vue pharmaceutique, dans laquelle  $R, R^1, R^2, A$  et mw sont tels que définis dans la Revendication 1, associé à un support pharmaceutique solide ou liquide,

non-toxique, inerte, approprié.

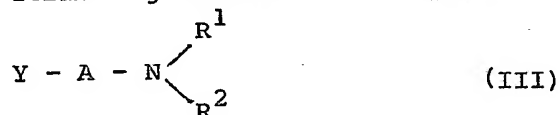
8. Procédé de préparation d'un éther basique de formule générale I, selon la Revendication 1, ou de l'un de ses sels d'addition avec un acide ou de l'un de ses sels quaternaires, acceptables du point de vue pharmaceutique, caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule générale II ci-après :



15 dans laquelle :

R est tel que défini dans la Revendication 1, et  
 $R^3$  est un atome de métal alcalin, ou alcalino-terreux ou un groupe de formule générale X-Me, dans laquelle X est un atome d'halogène et Me représente un atome de métal alcalino-terreux,

20 avec un composé de formule générale III ci-après :



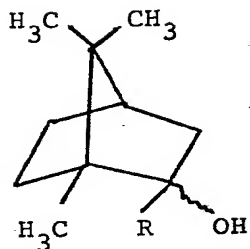
25 dans laquelle :

Y représente un atome d'halogène et  
 A,  $R^1$  et  $R^2$  sont tels que définis plus haut.

9. Procédé de préparation d'un éther basique de formule générale I selon la Revendication 1, ou de l'un de ses sels d'addition avec un acide ou de l'un de ses sels quaternaires, acceptables du point de vue pharmaceutique, caractérisé en ce que l'on traite un composé de formule générale IV ci-après :

30





(IV)

5

dans laquelle :

R est tel que défini plus haut, avec un agent capable d'introduire un groupe  $R^3$ , puis l'on fait réagir le composé de formule générale II ainsi obtenu, dans laquelle R et  $R^3$  sont tels que définis plus haut, avec un composé de formule générale III.

10. Procédé de préparation d'un éther basique de formule générale I selon la Revendication 1, ou de l'un de ses sels d'addition avec un acide ou de l'un de ses sels quaternaires, acceptables du point de vue pharmaceutique, caractérisé en ce que l'on fait réagir la 1,7,7-triméthylbicyclo[2,2,1]heptan-2-one avec un composé organométallique, en ce que l'on décompose le complexe ainsi obtenu et en ce que l'on fait réagir le composé de formule générale IV résultant, dans laquelle R est tel que défini plus haut, avec une base capable d'introduire un groupe  $R^3$ , en ce que l'on fait réagir le composé de formule générale II ainsi obtenu avec un composé de formule générale III et en ce que l'on convertit, si on le désire, le composé de formule générale I ainsi obtenu, en un sel d'addition avec un acide ou en un sel quaternaire, acceptables du point de vue pharmaceutique.

11. Procédé selon l'une quelconque des Revendications 8 à 10, caractérisé en ce qu'un composé de formule générale II, dans laquelle  $R^3$  est un atome de sodium ou de lithium et dans laquelle R est tel que défini dans la Revendication 1, est utilisé comme substance de départ.

12. Procédé selon l'une quelconque des Revendications 8 à 10, caractérisé en ce qu'un hydrure de métal al-

35

calin, de préférence l'hydrure de sodium, un amidure de  
métal alcalin, de préférence l'amidure de sodium ou un  
métal alcalin, de préférence le sodium ou le potassium, sont  
utilisés comme agent convenable pour introduire un groupe  
5  $R^3$ .

13. Procédé selon l'une quelconque des Revendica-  
tions 8 à 12, caractérisé en ce que la réaction est réali-  
sée à une température comprise entre  $-10$  et  $200^{\circ}\text{C}$  et de pré-  
férence entre  $10$  et  $100^{\circ}\text{C}$ .

10 14. Procédé selon l'une quelconque des Revendica-  
tions 8 à 10, caractérisé en ce qu'un composé sodique  
ou lithique, ou un réactif de Grignard, est utilisé en tant  
que composé organométallique.

15 15. Procédé selon l'une quelconque des Revendica-  
tions 8 à 10, caractérisé en ce que l'on fait réagir les  
composés de formule générale II sans les isoler, dans le  
mélange réactionnel formé lors de leur préparation, avec  
les composés de formule générale III.

20 16. Procédé de préparation d'une composition phar-  
maceutique selon la Revendication 7, caractérisé en ce  
qu'un composé de formule générale I, ou l'un de ses sels  
d'addition avec un acide ou l'un de ses sels quaternaires,  
acceptables du point de vue pharmaceutique, est converti en  
une composition pharmaceutique de façon classique, à l'aide  
25 d'un support pharmaceutique solide ou liquide, non-toxique,  
inerte, approprié.

file wpat

Selected file: WPAT

Derwent World Patents Index, (c) The Thomson Corporation

UP (basic), UE(equiv), UA (poly), UB (chem): updates through 2008-08

Last database update : 2008/01/31 (YYYY/MM/DD)

fr2471968/pn

\*\* SS 1: Results 1

prt fu img

1/1 WPAT - (C) The Thomson Corp.

AN - 1981-45991D [26]

TI - 2-Amino:alkoxy-1,7,7-tri:methyl-bi:cyclo:heptane derivs. useful as  
analgesics, anticonvulsants and CNS depressants

DC - B05

PA - (EGYE) EGYT GYOGYSZERVEGYESZETI GYAR

IN - BUC LAI Z; BUDAI Z; GRASSER K; KOSOCZKY I; LAY A; LAY NEE KONYA A;  
MAGDANYI L; MAGDANYL L; MEZEI T; PETOCZ L

NP - 25

NC - 20

PN - BE-886579 A 19810610 DW1981-26 Fre \*

- GB2065122 A 19810624 DW1981-26 Eng

- NO8003764 A 19810706 DW1981-31 Nor

- NL8006722 A 19810716 DW1981-32 Dut

- SE8008680 A 19810720 DW1981-32 Swe

- FR2471968 A 19810626 DW1981-33 Fre

- FI8003858 A 19810731 DW1981-34 Fin

- DE3047142 A 19810910 DW1981-38 Ger

AP: 1980DE-3047142 19801215

- DK8005289 A 19810907 DW1981-40 Dan

- JP56123953 A 19810929 DW1981-46 Jpn

AP: 1980JP-0175208 19801211

- HUT021662 T 19820128 DW1982-10 Hun

AP: 1979HU-EE02715 19791214

- CS8008736 A 19811230 DW1982-22 Cze

- US4342762 A 19820803 DW1982-33 A61K-031/54 Eng

AP: 1980US-0215154 19801211

- DD-155320 A 19820602 DW1982-40 Ger

- GB2065122 B 19830629 DW1983-26 Eng

- AT8006013 A 19830915 DW1983-40 Ger

- CA1155115 A 19831011 DW1983-45 Eng

- IL--61685 A 19841031 DW1985-06 Eng

- CH-649986 A 19850628 DW1985-30 Ger

- DE3047142 C 19850926 DW1985-40 Ger

AP: 1980DE-3047142 19801215

- SU1253425 A 19860823 DW1987-16 Rus

AP: 1980SU-3219704 19801212

- SE-451132 B 19870907 DW1987-38 Swe

- JP88014703 B 19880401 DW1988-17 Jpn

- IT1209377 B 19890716 DW1991-36 Ita

- NL-193907 B 20001002 DW2000-58 C07D-295/08 Dut

AP: 1980NL-0006722 19801211

PR - 1979HU-EE02715 19791214

IC - A61K-031/13; A61K-031/135; A61K-031/38; A61K-031/381; A61K-031/395;  
A61K-031/495; A61K-031/535; A61K-031/5375; A61P-025/00; A61P-025/04;  
A61P-025/08; A61P-025/20; C07C-213/00; C07C-217/00; C07C-217/04;  
C07C-217/12; C07C-217/26; C07C-067/00; C07D-295/08; C07D-295/088;  
C07D-333/16; C07D-295/00; C07D-333/00

ICAA- A61K-031/13 [2006-01 A F I R - -]; A61K-031/135 [2006-01 A L I R - -];

A61K-031/38 [2006-01 A L I R - -]; A61K-031/381 [2006-01 A L I R - -];  
 A61K-031/395 [2006-01 A L I R - -]; A61K-031/495 [2006-01 A L I R - -];  
 A61K-031/535 [2006-01 A L I R - -]; A61K-031/5375 [2006-01 A L I R - -];  
 ; A61P-025/00 [2006-01 A L I R - -]; A61P-025/04 [2006-01 A L I R - -];  
 A61P-025/08 [2006-01 A L I R - -]; A61P-025/20 [2006-01 A L I R - -];  
 C07C-213/00 [2006-01 A L I R - -]; C07C-217/00 [2006-01 A L I R - -];  
 C07C-217/04 [2006-01 A L I R - -]; C07C-217/12 [2006-01 A L I R - -];  
 C07C-217/26 [2006-01 A L I R - -]; C07C-067/00 [2006-01 A L I R - -];  
 C07D-295/08 [2006-01 A L I R - -]; C07D-295/088 [2006-01 A - I R - -];  
 C07D-333/16 [2006-01 A - I R - -]  
 ICCA- A61K-031/13 [2006 C F I R - -]; A61K-031/135 [2006 C L I R - -];  
 A61K-031/38 [2006 C L I R - -]; A61K-031/381 [2006 C L I R - -];  
 A61K-031/395 [2006 C L I R - -]; A61K-031/495 [2006 C L I R - -];  
 A61K-031/535 [2006 C L I R - -]; A61K-031/5375 [2006 C L I R - -];  
 A61P-025/00 [2006 C L I R - -]; C07C-213/00 [2006 C L I R - -];  
 C07C-217/00 [2006 C L I R - -]; C07C-067/00 [2006 C L I R - -];  
 C07D-295/08 [2006 C - I R - -]; C07D-333/00 [2006 C - I R - -]  
 PCL - 514227500 514227800 514231500 514239200 514255000 514317000 514326000  
 514422000 514428000 514438000 514657000 514661000 540544000 540553000  
 540575000 544059000 544060000 544146000 544174000 544379000 544392000  
 544394000 544398000 549075000 564338000 564454000  
 AB - BE-886579 A  
 2-R-2-(OANR1R2)-1,7,7-trimethyl-bicyclo(2,2,1)heptanes of formula (I)  
 and their acid-addn. and quat. salts are new. R1 and R2 are 1-5C alkyl  
 or 3-6C cycloalkyl, or NR1R2 is a 4-7C heterocyclic ring opt. contg.  
 another heteroatom such as O, S or N and opt. substd. by 1-3C alkyl,  
 benzyl or phenyl; R is a phenyl, 7-9C phenylalkyl or thienyl gp.opt.  
 substd. by halogen or 1-3C alkoxy; A is 2-5C alkylene. (I) are  
 tranquillisers, antiparkinsonian agents, analgesics, antiepileptics,  
 anticonvulsants and motility depressants. They inhibit MES- and  
 pentatetrazole-induced convulsions, antagonise nicotine toxicity,  
 inhibit spontaneous motility and potentiate hexobarbital narcosis.  
 Many have higher analgesic activity than paracetamol.  
 MC - CPI: B07-B01 B07-H03 B10-B03B B12-C04 B12-C05 B12-C10 B12-D01 B12-D04  
 UP - 1981-26  
 UE - 1981-26; 1981-31; 1981-32; 1981-33; 1981-34; 1981-38; 1981-40; 1981-46;  
 1982-10; 1982-22; 1982-33; 1982-40; 1983-26; 1983-40; 1983-45; 1985-06;  
 1985-30; 1985-40; 1987-16; 1987-38; 1988-17; 1991-36; 2000-58